

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

3

(11)Publication number : 10-053579

(43)Date of publication of application : 24.02.1998

(51)Int.Cl.

C07D239/47
 A61K 31/44
 A61K 31/505
 A61K 31/55
 C07D213/72
 C07D213/76
 C07D243/14

(21)Application number : 09-160803

(71)Applicant : FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 18.06.1997

(72)Inventor : AKAHA ATSUSHI
 TAKENAKA KOHEI
 ITANI HIROMICHI
 SATO AKIHIRO
 NAKANISHI ISAO

(30)Priority

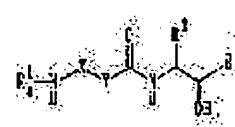
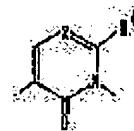
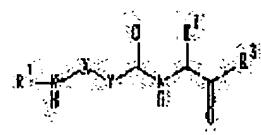
Priority number : 96 626 Priority date : 24.06.1996 Priority country : AU

(54) NEW ACETAMIDE COMPOUND

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound having a chymase-inhibiting activity, capable of being permitted as an active ingredient for medicines, and useful for treating and preventing cardiac and circulatory disorders.

SOLUTION: A compound of formula I [R1 is H, an amino-protecting group; R2 is an ar(lower)alkyl; R3 is a halogen-substituted lower alkyl, etc.; X is a group of formula II (R4 is a halogen, a lower alkoxy, etc.), etc.; Z is N or CH; Y is a lower alkylene] and its salt. For example, 2-[5-[(Benzylloxycarbonyl) amino]-2-phenyl-1,6-



dihydro-6-oxo-1-pyrimidinyl]-N-[2-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1- phenyl)butyl]acetamide. The new compound of formula I, especially a compound of formula IV, is obtained by reacting a compound of formula III or its salt with an oxidizing agent (e.g. potassium permanganate) in a solvent not affecting the reaction, such as water or an organic solvent, in a somewhat mild state.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

* NOTICES *

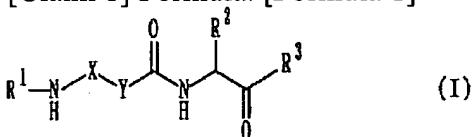
Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

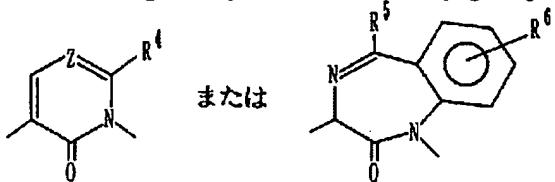
CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Formula. [Formula 1]



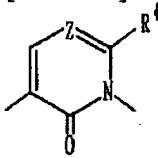
Protected carboxy-group; X is the low-grade alkyl group by which R1 was replaced arbitrarily [hydrogen or amino protective-group; R2 / Al (low-grade) alkyl group; R3] among [formula at one piece or the halogen beyond it, a carboxy group, or a basis expressed with the following formula. [Formula 2]



; (In aryl group; by which R4 and R5 were arbitrarily replaced by one piece or the halogen beyond it, low-grade alkoxy **, or the phenyl, or cyclo (low-grade) alkyl group: R6, hydrogen or low-grade alkyl group: Z shows -N= or -CH= among a formula, respectively.) Y means low-grade alkylene machine, respectively.] The compound come out of and expressed, and its salt.

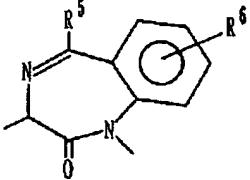
[Claim 2] R1 Hydrogen and R2 A phenyl (low-grade) alkyl group, compound according to claim 1 whose Y is a methylene.

[Claim 3] X [Formula 3]



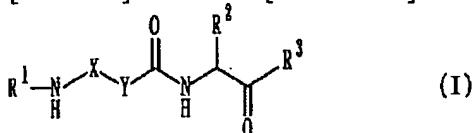
(-- R4 is the same meaning as a claim 1 among a formula, and Z shows -N= Compound according to claim 2 which is) and is the low-grade alkyl group by which R3 was arbitrarily replaced with one piece or the halogen beyond it, or the protected carboxy group.

[Claim 4] X [Formula 4]

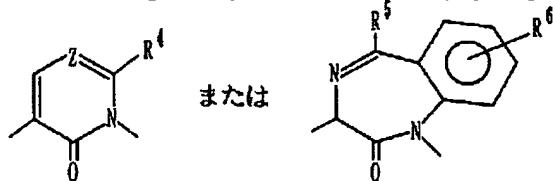


(-- R5 and R6 show the same meaning as a claim 1 among a formula) -- it is -- R3 Compound according to claim 2 which is the low-grade alkyl group arbitrarily replaced with one piece or the halogen beyond it, or the protected carboxy group.

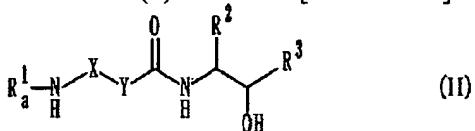
[Claim 5] Formula. [Formula 5]



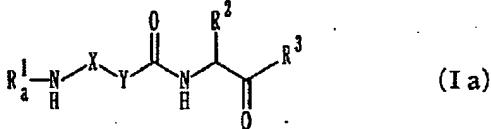
Protected carboxy-group; X is the low-grade alkyl group by which R1 was replaced arbitrarily [hydrogen or amino protective-group; R2 / Al (low-grade) alkyl group; R3] among [formula at one piece or the halogen beyond it, a carboxy group, or a basis expressed with the following formula. [Formula 6]



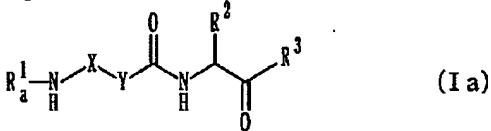
; (In aryl group; by which R4 and R5 were arbitrarily replaced by one piece or the halogen beyond it, low-grade alkoxy **, or the phenyl, or cyclo (low-grade) alkyl group: R6, hydrogen or low-grade alkyl group: Z shows -N= or -CH= among a formula, respectively.) Y means low-grade alkylene machine, respectively.] It is the manufacturing method of the compound come out of and expressed, or its salt, and is the (a) formula. [Formula 7]



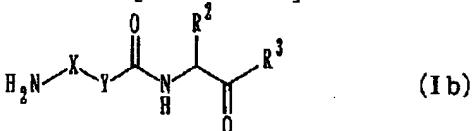
(-- R2, R3, and X and Y are as the aforementioned definition among a formula, respectively, and R1a means an amino protective group the compound expressed with), or its salt -- oxidation reaction -- giving -- formula [Formula 8]



(-- R1a, R2, R3, and X and Y are as the aforementioned definition among a formula, respectively The manufacturing method which obtains the compound expressed with), or its salt, or (b) formula. [Formula 9]



(-- R1a, R2, R3, and X and Y are as the aforementioned definition among a formula, respectively the compound expressed with), or its salt -- the elimination reaction of an amino protective group -- giving -- formula [Formula 10]



(-- R2, R3, and X and Y are as the aforementioned definition among a formula, respectively
Manufacturing method which obtains the compound expressed with), or its salt.

[Claim 6] The chymase inhibitor which consists of a compound or its salt according to claim 1. ✓

[Claim 7] The angiotensin-II inhibitor which consists of a compound or its salt according to claim 1.

[Claim 8] Physic which consists of the salt permitted as a compound according to claim 1 or physic.

[Claim 9] Physic according to claim 8 for prevention of the heart and/or a disease of the circulatory, or treatment.

[Claim 10] Physic according to claim 8 for the restenosis of the injury vessel after vessel hypertrophy or percutaneous transluminal angioplasty, prevention of hypertrophy, or treatment.

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-53579

(43)公開日 平成10年(1998)2月24日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 239/47			C 07 D 239/47	Z
A 61 K 31/44	ABN		A 61 K 31/44	ABN
31/505	AED		31/505	AED
31/55	AEQ		31/55	AEQ
C 07 D 213/72			C 07 D 213/72	

審査請求 未請求 請求項の数10 O.L (全12頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平9-160803

(22)出願日 平成9年(1997)6月18日

(31)優先権主張番号 P 00626

(32)優先日 1996年6月24日

(33)優先権主張国 オーストラリア (AU)

(71)出願人 000005245

藤沢薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

(72)発明者 赤羽 厚

兵庫県川辺郡猪名川町伏見台5-1-29

(72)発明者 竹中 康平

大阪府堺市平岡町282番地の13

(72)発明者 井谷 弘道

兵庫県川辺郡猪名川町白金3-34-7

(72)発明者 佐藤 明啓

兵庫県神戸市北区小倉台1-5-16

(72)発明者 仲西 功

奈良県天理市田井庄町319-1

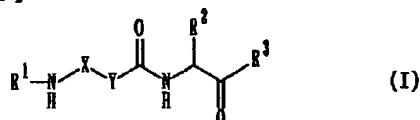
(54)【発明の名称】 新規アセトアミド化合物

(57)【要約】

【課題】 キマーゼ阻害活性を有する新規化合物を提供する。

【解決手段】 式

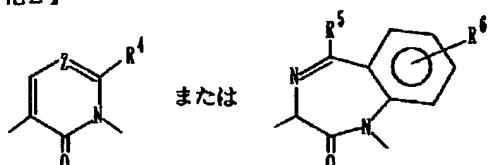
【化1】



(式中、R⁴、R⁵は、シクロ(低級)アルキル基等: R⁶は水素または低級アルキル基: Zは-N=または-CH=をそれぞれ示す。); Yは低級アルキレン基; をそれぞれ意味する。]で表される化合物およびその塩を提供する。

【式中、R¹は水素またはアミノ保護基; R²はアル(低級)アルキル基; R³は保護されたカルボキシ基等; Xは次式で表される基

【化2】

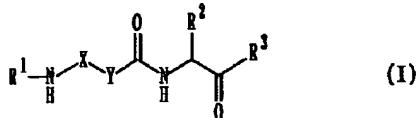


1

【特許請求の範囲】

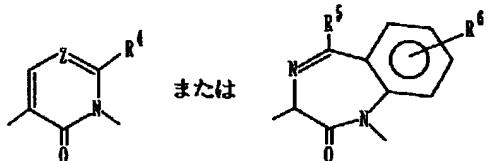
【請求項1】 式

【化1】



[式中、R¹ は水素またはアミノ保護基；R² はアル（低級）アルキル基；R³ は1個もしくはそれ以上のハロゲンで任意に置換された低級アルキル基、カルボキシ基、または保護されたカルボキシ基；Xは次式で表される基

【化2】

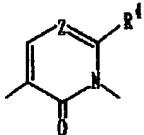


（式中、R⁴、R⁵ は、1個もしくはそれ以上のハロゲン、低級アルコキシ、またはフェニルで任意に置換されたアリール基；またはシクロ（低級）アルキル基：R⁶ は水素または低級アルキル基：Zは-N=または-CH=をそれぞれ示す。）；Yは低級アルキレン基；をそれぞれ意味する。] で表される化合物およびその塩。

【請求項2】 R¹ が水素、R² がフェニル（低級）アルキル基、Yがメチレンである請求項1記載の化合物。

【請求項3】 Xが、

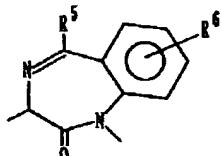
【化3】



（式中、R⁴ は請求項1と同じ意味であり、Zは-N=を示す。）であり、R³が1個もしくはそれ以上のハロゲンで任意に置換された低級アルキル基、または保護されたカルボキシ基である請求項2記載の化合物。

【請求項4】 Xが、

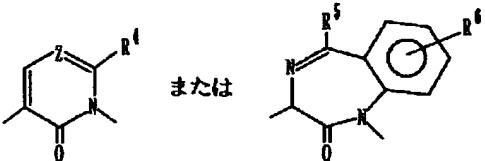
【化4】



（式中、R⁵ およびR⁶ は請求項1と同じ意味を示す。）であり、R³ が1個もしくはそれ以上のハロゲンで任意に置換された低級アルキル基、または保護された

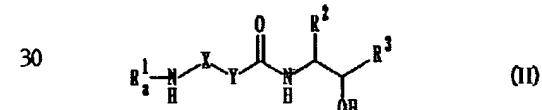
10 [式中、R¹ は水素またはアミノ保護基；R² はアル（低級）アルキル基；R³ は1個もしくはそれ以上のハロゲンで任意に置換された低級アルキル基、カルボキシ基、または保護されたカルボキシ基；Xは次式で表される基

【化6】



20 （式中、R⁴、R⁵ は、1個もしくはそれ以上のハロゲン、低級アルコキシ、またはフェニルで任意に置換されたアリール基；またはシクロ（低級）アルキル基：R⁶ は水素または低級アルキル基：Zは-N=または-CH=をそれぞれ示す。）；Yは低級アルキレン基；をそれぞれ意味する。] で表される化合物またはその塩の製造法であって、（a）式

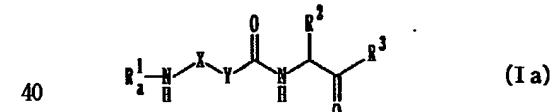
【化7】



（式中、R²、R³、XおよびYはそれぞれ前記定義の通りであり、

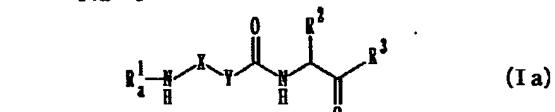
R^{1a} はアミノ保護基を意味する。）で表される化合物またはその塩を酸化反応に付して、式

【化8】



40 （式中、R^{1a}、R²、R³、XおよびYはそれぞれ前記定義の通りである。）で表される化合物またはその塩を得る製造法、または（b）式

【化9】

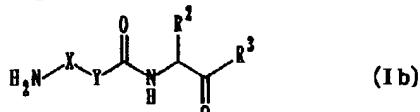


50 （式中、R^{1a}、R²、R³、XおよびYはそれぞれ前記

3

定義の通りである。)で表される化合物またはその塩を、アミノ保護基の脱離反応に付して、式

【化10】



(式中、R²、R³、XおよびYはそれぞれ前記定義の通りである。)で表される化合物またはその塩を得る製造法。

【請求項6】 請求項1記載の化合物またはその塩からなるキマーゼ阻害剤。

【請求項7】 請求項1記載の化合物またはその塩からなるアンジオテンシンⅠ阻害剤。

【請求項8】 請求項1記載の化合物または医薬として許容されるその塩からなる医薬。

【請求項9】 心臓および/または循環障害の予防または治療のための請求項8記載の医薬。

【請求項10】 血管肥大または経皮経管血管形成術後の損傷血管の再狭窄もしくは肥大の予防または治療のための請求項8記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、キマーゼ阻害活性などの医薬活性を有する新規アセトアミド化合物または医薬として許容されるそれらの塩、それらの製造方法、それらを含有する医薬、ならびにそれらの用途に関する。

【0002】

【従来の技術】アンジオテンシンⅠⅠが強力な血圧上昇物質であることはよく知られている。それはまた、種々の心臓および/または循環障害、たとえば血管肥大、経皮経管血管形成術を受けた患者の損傷した血管の再狭窄および/または肥大などを誘発することも知られている。アンジオテンシンⅠⅠは、アンジオテンシン変換酵素(ACE)の作用により、アンジオテンシンⅠから生成されることが知られているので、ACE経路は、アンジオテンシンⅠⅠを起因とする種々の疾患に対する多くの治療有効薬の目標であった。しかしながら、最近の研究は、ACE阻害剤が経皮経管冠動脈形成術後の血管の再狭窄に対する潜在的阻害活性を有し得ないことを示した(Circulation, 86:100-110, 1992)。一方、アンジオテンシンⅠⅠ生成のためのACE独立経路が提供された。このようなACE独立経路において、キマーゼ(セリンプロテアーゼの亜科)が、アンジオテンシンⅠとして知られている自然発生デカペチドをアンジオテンシンⅠⅠとして知られているオクタペチドに開裂することによって、重要な役割を果たすことが見いだされた(ウラタラ、Circ. Re-

10

4

s., 66:883-890, 1990)。

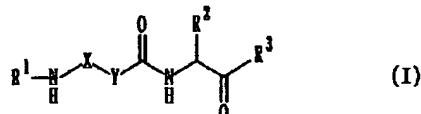
【0003】

【発明が解決しようとする課題】この発明の一つの目的は、キマーゼ阻害活性を有する新規アセトアミド化合物またはそれらの塩を提供することである。この発明の他の目的は、アセトアミド化合物またはそれらの塩の製造方法を提供することである。この発明のさらに他の目的は、前記アセトアミド化合物または医薬として許容されるそれらの塩を有効成分として含有する医薬を提供することである。この発明のいま一つの目的は、前記アセトアミド化合物または医薬として許容されるそれらの塩の、心臓および/または循環障害の治療または予防への用途を提供することである。この発明のさらにいま一つの目的は、前記の新規アセトアミド化合物または医薬として許容されるそれらの塩をヒトまたは動物に投与することからなる、心臓および/または循環障害の治療または予防方法を提供することである。

【0004】

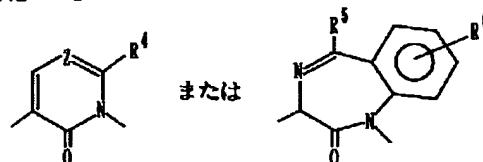
【課題を解決するための手段】この発明の新規アセトアミド化合物は、下記の一般式

【化11】



【式中、R¹は水素またはアミノ保護基; R²はアル(低級)アルキル基; R³は1個もしくはそれ以上のハロゲンで任意に置換された低級アルキル基、カルボキシ基、または保護されたカルボキシ基; Xは次式で表される基】

【化12】



【式中、R⁴、R⁵は、1個もしくはそれ以上のハロゲン、低級アルコキシ、またはフェニルで任意に置換されたアリール基; またはシクロ(低級)アルキル基; R⁶は水素または低級アルキル基; Zは-N=または-CH=をそれぞれ示す。); Yは低級アルキレン基; をそれぞれ意味する。】で表される。

【0005】目的化合物(I)の塩は、医薬として許容される塩が好ましく、たとえば有機酸塩(たとえば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、蟻酸塩、トルエンスルホン酸塩など)、無機酸塩(たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩な

50

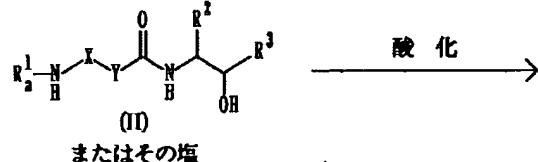
ど)、アミノ酸(たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など)との塩などの慣用の無毒の塩、または無機もしくは有機塩基との塩(たとえばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、たとえばトリエチルアミン塩、N-ベンジル-N-メチルアミン塩等のアミン塩)を挙げることができる。式(I)の化合物は、1個またはそれ以上の不斉中心を有していてもよく、したがって、鏡像異性体またはジアステレオ異性体として存在可能である。さらに、アルケニル基を有する式(I)のある種の化合物は、シスまたはトランス異性体として存在することもある。各々の場合において、この発明には、混合物および分離した個々の異性体の両方が含まれる。式(I)の化合物は、互変異性形態で存在することもあり、この発明には、混合物および分離した個々の互変異性異性体の両方が含まれる。式(I)の化合物およびその塩は、溶媒和の形態であることもあり、これもこの発明の範囲に含まれる。溶媒としては、好ましくは水和物またはエタノレートを挙げることができる。さらに、式(I)の化*20

*合物の放射能標識誘導体もまた、この発明の範囲に含まれる。

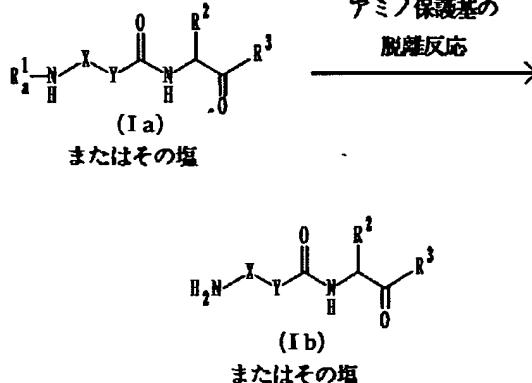
【0006】この発明の新規アセトアミド化合物(I)は下記の製造法にしたがって製造することができる。

製造法(a)

【化13】



【0007】製造法(b)
【化14】
アミノ保護基の
脱離反応



(上記各式中、 R^2 、 R^3 、 X および Y はそれぞれ前記定義の通りであり、 R^1 はアミノ保護基を示す。) 前記定義および好ましい実施例を次に詳細に説明する。特記ない限り、この明細書における「低級」とは、炭素原子数1ないし6を意味する。好ましい「低級アルキル基」、ならびに「アル(低級)アルキル基」および「低級アルコキシ基」の「低級アルキル」部分としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、第三級ペンチル、ヘキシルなどを挙げることができる。好ましい「アリール基」および「アル(低級)アルキル」の好ましいアリール部分としては、フェニル、トリル、クメニル、キシリル、メシチル、1-ナフチル、2-ナフチルなどを挙げることができる。好ましい「アミノ保護基」としては、アミノ基の医薬として許容される通常の保護基、たとえばアシル；またはアシル基以外の慣用の保護基、たとえばアル(低級)アルキル(たとえばベンジル、トリチルなど)、アル(低級)アルキリデン(たとえばベンジリ※50

※デンなど)、低級アルコキシカルボニルまたはジ(低級)アルキルアミノで置換された低級アルキリデン(たとえば1-エトキシカルボニル-2-プロピリデン、ジメチルアミノメチレンなど)などを挙げることができる。

【0008】「アミノ保護基」の好ましいアシル基としては、カルボン酸、スルホン酸またはスルファミン酸から誘導されたカルバモイル基、脂肪族アシル基、および芳香環または複素環を有するアシル基などを挙げることができる。さらに、前記アシル基の好ましい例としては、低級アルカノイル(たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、オキサリル、スクシニル、ビバロイルなど)、なかでも好ましいものとしては、炭素原子を1ないし4個有するもの、より好ましいものとしては、炭素原子を1ないし2個有するもの；炭素原子を2ないし6個有する低級アルコキシカルボニル(たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニ

ル、1-シクロプロピルエトキシカルボニル、イソアプロキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、ベンチルオキシカルボニル、第三級ベンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなど）、なかでも好ましいものとしては、炭素原子を3ないし6個有するもの；低級アルカンスルホニル（たとえばメシル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、ブタンスルホニルなど）；アーンスルホニル（たとえばベンゼンスルホニル、トシリル、アセチルアミノベンゼンスルホニルなど）；アロイル（たとえばベンゾイル、トルオイル、ナフトイル、フタロイル、インダンカルボニルなど）；アル（低級）アルカノイル（たとえばフェニルアセチル、フェニルプロピオニルなど）；シクロ（低級）アルキル（低級）アルカノイル（たとえばシクロヘキシルアセチル、シクロベンチルアセチルなど）；アル（低級）アルコキシカルボニル（たとえばベンジルオキシカルボニル、フェニチルオキシカルボニル、ジクロロベンジルオキシカルボニルなど）；シクロ（低級）アルキルアミノスルファモイル（たとえばシクロヘキシルアミノスルファモイルなど）；などを挙げることができる。好ましい「低級アルキレン基」としては、メチレン、エチレン、トリメチレンなどを挙げができる。最も好ましいものとしては、メチレンを挙げができる。好ましい「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を挙げることができる。「保護されたカルボキシ基」の好ましい「保護基」部分としては、医薬の分野において慣用されるカルボキシ保護基が挙げられるが、より好ましくは低級アルコキシ基（たとえば、メトキシ、エトキシなど）である。好ましい「シクロ（低級）アルキル基」としては、たとえばシクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルなどのシクロ（C5-C9）アルキルが挙げられる。前記の定義のなかで、より好ましい「アル（低級）アルキル基」としては、フェニル（低級）アルキル、たとえばベンジルを挙げができる。好ましい「1個またはそれ以上のハロゲンで任意に置換された低級アルキル基」としては、トリフルオロメチルを挙げができる。さらに、好ましい「1個またはそれ以上のハロゲンで任意に置換されたアリール基」としては、1個のハロゲンで置換されたフェニルを挙げができる。最も好ましいものとしては、4-フルオロフェニルを挙げができる。

【0009】この発明の新規アセトアミド化合物（I）は、下記の製造法にしたがって製造することができる。製造法（a）

化合物（Ia）またはその塩は、化合物（II）またはその塩を酸化することにより製造することができる。酸化は、ヒドロキシメチル基のカルボニル基への変換に用いられる酸化剤を用いる慣用の方法にしたがって実施さ

れ、酸化剤の例としては、過マンガン酸カリウム、クロム化合物（たとえばクロム酸、クロム酸ナトリウム、二クロム酸、二クロム酸ナトリウム、クロロクロム酸ビリジニウム、二クロム酸ビリジニウムなど）、スワーン試薬（ジメチルスルホキシドおよび塩化オキサリル）、ジヨーンズ試薬、デスマーチン試薬[1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-1-(1H)-オン]などを挙げることができる。この反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣

用の溶媒、たとえば水、アセトン、ジオキサン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ビリジンまたは他の有機溶媒、またはそれらの混合液中で行われる。この反応は、冷却下、室温下または加温下などの幾分より穏やかな状態で行われるのが好ましい。化合物（Ia）および（II）の好ましい塩としては、化合物（I）で示したのと同じものを挙げができる。出発化合物（I）は、下記の製造例1に示したのと同様の方法で製造することができる。

【0010】製造法（b）

化合物（Ib）またはその塩は、化合物（Ia）またはその塩を脱離反応に付すことにより製造することができる。アミノ保護基の脱離反応は、加水分解、還元などの慣用の方法により実施され、その詳細を下記に説明する。

1) 加水分解

加水分解は、酸または塩基などの存在下で行うのが好ましい。好ましい酸としては、無機酸（たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸など）、有機酸（たとえば蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸など）などを挙げができる。好ましい塩基としては、無機塩基、たとえばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物または対応する炭酸塩または炭酸水素塩（たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カルシウムなど）、水酸化アンモニウムなど；有機塩基、たとえば上記金属のアルコキシドまたはフェノキシド（たとえばナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシドなど）、モノ-、ジ-またはトリーアル

キルアミン（たとえばメチルアミン、エチルアミン、N, N-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミンなど）などを挙げができる。加水分解は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒、たとえば水；アルコール（たとえばメタノール、エタノール、プロパノールなど）、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミドなどの親水性溶媒などの溶媒中で、冷却下または加温下などの幾分より穏やかな状態で行われるのが好ましい。液体の上記の酸および塩基もまた溶媒として使用できる。

化学還元および触媒還元などの還元は、慣用の方法で行われる。化学還元に用いられる好ましい還元剤としては、金属（たとえば錫、亜鉛、鉄など）、または前記金属および/または金属化合物（たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど）と有機酸または無機酸（たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸など）との組合せを挙げることができる。触媒還元に用いられる好ましい触媒としては、慣用の触媒、たとえば白金触媒（たとえば白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金）、パラジウム触媒（たとえばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭素、コロイドパラジウムなど）などを挙げることができる。還元は、通常、水、アルコール（たとえばメタノール、エタノールなど）などの溶媒中で行われる。この反応は、冷却下、室温下または加温下などの幾分より穏やかな状態で行われるのが好ましい。化合物（Ib）の好ましい塩としては、化合物（I）で示したのと同じものを挙げができる。この発明の化合物は、純粋な化合物として、あるいは混合物、好ましくは医薬として許容される賦形剤または担体との混合物として投与してもよい。

【0011】この発明の医薬組成物は、この発明の化合物を有効成分として、全身的あるいは局所的な治療のために投与することができる。具体的には、外用、腸内、静脈内、筋肉内または非経口投与に適した有機または無機の担体または賦形剤と共に含有する医薬製剤の形態、たとえば固体、半固体または液体の形態で用いることができる。有効成分を、たとえば通常の無毒の医薬として許容される担体と共に配合し、錠剤、ペレット剤、カプセル剤、坐剤、液剤（食塩水など）、乳剤、懸濁剤（オリーブ油など）、軟膏、ローションおよび用途に適した他の形態としてもよい。使用可能な担体としては、水、ブドウ糖、乳糖、アカシアゴム、ゼラチン、マニトール、澱粉のり、三硅酸マグネシウム、タルク、トウモロコシ澱粉、ケラチン、コロイドシリカ、ポテト澱粉、尿素、および製造の際の用途に適した他の担体であって、固体、半固体または液体の形態のものを挙げることができ、さらに、補助剤、安定化剤、増粘剤、着色剤および香料を用いてもよい。前記有効成分は、疾患の経過または症状に応じて所望の効果を得るために十分な有効量が前記医薬組成物に含有される。この発明の方法を用いて治療を受けることのできる哺乳類としては、ウシ、ウマなどの家畜哺乳類、イヌ、ネコ、ラットなどの家庭内動物およびヒトを挙げができる。この組成物をヒトに投与する場合、経口、非経口、外用、腸内、静脈内または筋肉内投与によって投与するのが好ましい。化合物の治療有効用量は、治療を受ける個々の患者の年齢および症状により変動し、左右されるが、一般的に、一日当たり、有効成分の約0.01ないし1000mgを、好ましくは約0.1ないし500mgを、さらに好ましく

は約0.5ないし100mgを疾患の治療に用い、一般的に、平均一回量約0.2ないし0.5mg、1mg、5mg、10mg、50mg、100mg、250mgおよび500mgを投与する。

【0012】

【実施例】以下の製造例、実施例は、この発明を説明するため示したものである。

製造例1

10 [5-[(ベンジルオキシカルボニル)アミノ]-2-(4-フルオロフェニル)-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ビリミジニル]酢酸（1.05g）、2-(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-1-フェニルブチル)アミン塩酸塩（1.01g）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（713mg）とトリエチルアミン（1.1ml）のN,N-ジメチルホルムアミド（20ml）中の混合物に、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（1.01g）を室温で加えた。混合物を室温で20時間攪拌し、酢酸エチルと水との間に分配した。さらに酢酸エチルで抽出後、合せた抽出物を水、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下で除去した。粗製物を、クロロホルムと酢酸エチルの混合物（10:1）を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[5-[(ベンジルオキシカルボニル)アミノ]-2-(4-フルオロフェニル)-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ビリミジニル]-N-[2-(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-1-フェニル)ブチル]アセトアミドの無色結晶（1.01g）を得た。

mp: 242-244°C

IR (ヌジョール): 3440, 3350, 3260, 1700, 1655, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.72 (1H, dd, J=14.0, 10.1Hz), 2.93 (1H, d, J=14.0Hz), 3.85-4.05 (2H, m), 4.22 と 4.45 (2H, ABq, J=16.7Hz), 5.19 (2H, s), 6.71 (1H, d, J=7.0Hz), 7.07-7.24 (7H, m), 7.35-7.47 (7H, m), 8.33 (1H, d, J=8.5Hz), 8.41 (1H, s), 8.86 (1H, s)

APCI MS: 599 (M+H)⁺

40 【0013】製造例2

製造例1と同様にして下記化合物（1）～（11）を得た。

(1) 2-[5-[(ベンジルオキシカルボニル)アミノ]-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ビリミジニル]-N-[2-(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-1-フェニル)ブチル]アセトアミド

無色結晶

mp: 230-233°C

50 IR (ヌジョール): 3370, 3260, 1700, 1660, 1600 cm⁻¹

11

-1
NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.68-2.96 (3H, m), 3.85-4.05 (2H, m), 4.24 (1H, d, J=16.4Hz), 4.42 (1H, d, J=16.4Hz), 5.19 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=7.0Hz), 7.09-7.52 (14H, m), 8.33 (1H, d, J=8.4Hz), 8.43 (1H, s), 8.88 (1H, s)
APCI-MS (m/z) : 581 (M+H)⁺

(2) 2-[5-[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ]-2-(4-メトキシフェニル)-1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ビリミジニル]-N-[2-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-1-フェニル) プチル]-アセトアミド

無色結晶

mp : 207°C (分解)

IR (ヌジョール) : 3350, 3270, 1700, 1660, 1595 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.69-2.93 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.26 (1H, d, J=16.3Hz), 3.87-4.01 (2H, m), 4.42 (1H, d, J=16.3Hz), 6.69-7.42 (14H, m), 8.33 (1H, d, J=8.3Hz)
APCI-MS (m/z) : 611 (M+H)⁺

(3) 2-[5-[(2, 6-ジクロロベンジルオキシカルボニル) アミノ]-1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-2-フェニル-1-ビリミジニル]-N-[2-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-1-フェニル) プチル]-アセトアミド

IR (ヌジョール) : 1710, 1630 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.65-3.0 (2H, m), 3.75-4.1 (2H, m), 4.24 (1H, d, J=16.5Hz), 4.41 (1H, d, J=16.4Hz), 5.39 (2H, s), 5.74 (1H, d, J=5.2Hz), 6.71 (1H, d, J=7.0Hz), 7.05-7.65 (13H, m), 8.33 (1H, d, J=8.4Hz), 8.39 (1H, s), 8.84 (1H, s)
APCI-MS (m/z) : 649 (M+H)⁺

(4) 2-[5-[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ]-2-シクロヘキシル-1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ビリミジニル]-N-[2-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-1-フェニル) プチル]-アセトアミド IR (ヌジョール) : 3380, 3300, 1720, 1665 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.9-1.85 (10H, m), 2.0-2.25 (1H, m), 2.65-2.85 (1H, m), 2.95-3.1 (1H, m), 3.84-4.25 (2H, m), 4.47 (1H, d, J=16.8Hz), 4.76 (1H, d, J=17.0Hz), 5.14 (2H, s), 6.75 (1H, d, J=7.1Hz), 7.15-7.5 (10H, m), 8.24 (1H, s), 8.51 (1H, d, J=8.7Hz), 8.66 (1H, s)
APCI-MS (m/z) : 587 (M+H)⁺

(5) 2-[5-[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ]-2-(4-フルオロフェニル)-1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ビリミジニル]-N-[2-(3-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-1-フェニル) プチル]-アセトアミド

IR (ヌジョール) : 1735, 1720, 1660 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.55-2.7 (1H, m), 2.75-2.9 (1H,

12

m), 3.53 (3H, s), 3.9-4.0 (1H, m), 4.2-4.55 (3H, m), 5.18 (2H, s), 5.74 (1H, d, J=5.2Hz), 7.1-7.5 (14H, m), 8.23 (1H, d, J=9.0Hz), 8.42 (1H, s), 8.94 (1H, s)
APCI-MS (m/z) : 589 (M+H)⁺

(6) 2-[5-[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ]-1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-2-フェニル-1-ビリミジニル]-N-[2-(3-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-1-フェニル) プチル]-アセトアミド

10 IR (744cm⁻¹) : 3300, 1730, 1690, 1660, 1545, 1515 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.91 (2H, d, J=8.0Hz), 3.42 (1H, d, J=4.4Hz), 3.70 (3H, s), 4.10 (1H, dd, J=1.6, 4.4Hz), 4.37 (1H, d, J=15.3Hz), 4.48 (1H, d, J=15.3Hz), 4.5-4.7 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=9.3Hz), 7.15-7.55 (15H, m), 7.58 (1H, s), 8.78 (1H, s)
APCI-MS (m/z) : 589 (M+H)⁺

【0014】(7) 2-[3-[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ]-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-1-イル]-N-[2-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-1-フェニル) プチル]-アセトアミド

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.6-2.8 (1H, m), 2.85-3.1 (1H, m), 3.85-4.1 (2H, m), 4.34 (1H, d, J=16.6Hz), 4.55 (1H, d, J=16.6Hz), 5.06 (2H, s), 5.14 (1H, d, J=8.6Hz), 6.6-7.7 (19H, m), 8.25-8.55 (2H, m)
APCI-MS (m/z) : 645 (M+H)⁺

(8) 2-[3-[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ]-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-1-イル]-N-[2-(4, 4, 5, 5, 5-ペンタフルオロ-3-ヒドロキシ-1-フェニル) -ペンチル]-アセトアミド

IR (744cm⁻¹) : 3320, 1670, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.55-3.1 (2H, m), 3.9-4.65 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.1-5.2 (1H, m), 6.6-6.95 (2H, m), 7.05-7.7 (18H, m), 8.1-8.5 (2H, m)
APCI-MS (m/z) : 695 (M+H)⁺

(9) 2-[3-[(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) アミノ]-5-[(2-フルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-1-イル]-N-[2-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-1-フェニル) プチル]-アセトアミド

IR (ヌジョール) : 3440, 3300, 3210, 1700, 1670, 1605 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.39 (9H, s), 2.6-2.85 (1H, m), 2.85-3.15 (1H, m), 3.85-4.60 (4H, m), 5.06-5.13 (1H, m), 6.67-6.76 (1H, m), 7.14-7.56 (12H, m), 7.79 (1H, t, J=8.8Hz), 8.31 (1H, t, J=8.2Hz)
50 APCI-MS (m/z) : 629 (M+H)⁺

13

(10) 2-[3-[（ベンジルオキシカルボニル）アミノ]-5-シクロヘキシル-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-9-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼビン-1-イル]-N-[2-(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-1-フェニル)ブチル]アセトアミド

IR (7.1μ) : 3300, 1700, 1500 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.0-2.0 (10H, m), 2.25 (3H, s), 2.55-2.95 (3H, m), 3.86-4.2 (3H, m), 4.3-4.65 (1H, m), 4.8-5.1 (3H, m), 6.45-6.7 (1H, m), 6.9-7.6 (13H, m), 7.9-8.15 (2H, m)

APCI-MS (m/z) : 665 (M+H)⁺

(11) 2-[3-[（ベンジルオキシカルボニル）アミノ]-5-ビフェニル-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1,4-ベンゾジアゼビン-1-イル]-N-[2-(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-1-フェニル)ブチル]アセトアミド

IR (KBr) : 3327, 1682, 1603 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.6-2.8 (1H, m), 2.85-3.1 (1H, m), 3.85-4.15 (2H, m), 4.36 (1H, d, J=16.7Hz), 4.57 (1H, d, J=16.5Hz), 5.07 (2H, s), 5.17 (1H, d, J=8.6Hz), 6.6-6.9 (1H, m), 7.1-7.8 (23H, m), 8.2-8.35 (1H, m), 8.4-8.55 (1H, m)

LD-MS (m/z) : 721 (M+H)⁺

【0015】実施例1

2-[5-[（ベンジルオキシカルボニル）アミノ]-2-(4-フルオロフェニル)-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ビリミジニル]-N-[2-(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-1-フェニル)ブチル]アセトアミド (905 mg) のジクロロメタン (78mL) 溶液に、1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-1-(1H)-オン (1.98 g) を室温で加え、生じた溶液を室温で15時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去後、残留物をクロロホルムと、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の混合物との間に分配した。さらにクロロホルムで抽出後、合わせた抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下で除去した。粗製物を、クロロホルムと酢酸エチルの混合物 (20:1) を展開溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[5-[（ベンジルオキシカルボニル）アミノ]-2-(4-フルオロフェニル)-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ビリミジニル]-N-[2-(4,4,4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル)ブチル]アセトアミドの淡黄色結晶 (644 mg) を得た。

m : 120-121°C

IR (ヌジョール) : 3300, 1730, 1695, 1640, 1605 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.62 と 3.11 (2H, ABq, J=12.0Hz),

50 無晶粉末

14

4.20-4.45 (3H, m), 5.18 (2H, s), 7.10-7.42 (14H, m),

8.15 (1H, d, J=9.7Hz), 8.39 (1H, s), 8.84 (1H, s)

APCI-MS : 597 (M+H)⁺

【0016】実施例2

2-[5-[（ベンジルオキシカルボニル）アミノ]-2-(4-フルオロフェニル)-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ビリミジニル]-N-[2-(4,4,4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル)ブチル]アセトアミド (426 mg) とアニソール (0.25mL) のジクロロメタン (7.2mL) 中の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.34mL) を5°Cで滴下した。反応混合物を30分間攪拌した。混合物を5°Cに冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて反応を停止させた。次いで、この混合物をクロロホルムで2回抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下で除去した。粗製物を、クロロホルムとメタノールの混合物 (10:1) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[5-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ビリミジニル]-N-[2-(4,4,4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル)ブチル]アセトアミド (247 mg) を淡黄色結晶として得た。

mp : 160-164°C (分解)

IR (ヌジョール) : 3300, 1650, 1605, 1540, 1505 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.64 と 3.11 (2H, ABq, J=12.0Hz), 4.18-4.40 (3H, m), 5.12 (2H, s), 7.06-7.34 (12H, m), 8.10 (1H, d, J=9.6Hz)

30 APCI-MS : 463 (M+H)⁺

【0017】実施例3

実施例1と同様にして、下記化合物を得た。

(1) 2-[5-[（ベンジルオキシカルボニル）アミノ]-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ビリミジニル]-N-[2-(4,4,4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル)ブチル]アセトアミド

無晶粉末

IR (CH₂Cl₂) : 3270, 3050, 1715, 1640, 1600 cm⁻¹

40 NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.63 (1H, d, J=12.5Hz), 3.12 (1H, d, J=12.5Hz), 4.20-4.59 (3H, m), 5.18 (2H, s), 7.00-7.63 (15H, m), 8.18 (1H, d, J=9.7Hz), 8.40 (1H, s), 8.86 (1H, s)

APCI-MS (m/z) : 579 (M+H)⁺

(2) 2-[5-[（ベンジルオキシカルボニル）アミノ]-2-(4-メトキシフェニル)-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ビリミジニル]-N-[2-(4,4,4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル)ブチル]アセトアミド

15

IR (ヌジョール) : 1720, 1650 cm^{-1}
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.62 (1H, d, J=10.9Hz), 3.16 (1H, d, J=10.9Hz), 3.16 (1H, d, J=10.9Hz), 3.71 (3H, s), 4.39 (3H, m), 5.18 (2H, s), 6.83-7.42 (14H, m), 8.16 (1H, d, J=9.6Hz), 8.39 (1H, s), 8.85 (1H, s)

APCI-MS (m/z) : 609 (M+H)⁺
 (3) 2-[5-[(2, 6-ジクロロベンジルオキシカルボニル) アミノ] -1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-2-フェニル-1-ビリミジニル] -N-[2-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル) プチル] -アセトアミド

IR (740A) : 1635 cm^{-1}
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.5-2.7 (1H, m), 3.0-3.2 (1H, m), 4.15-4.45 (3H, m), 5.32 (2H, s), 7.05-7.6 (15H, m), 8.3-8.45 (1H, m)

APCI-MS (m/z) : 647 (M+H)⁺
 (4) 2-[5-[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] -2-シクロヘキシル-1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ビリミジニル] -N-[2-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル) プチル] -アセトアミド

IR (ヌジョール) : 3250, 1640 cm^{-1}
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.0-1.8 (10H, m), 2.0-2.2 (1H, m), 2.55-2.75 (1H, m), 3.05-3.2 (1H, m), 4.2-4.35 (1H, m), 4.5-4.75 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.05-7.45 (10H, m), 8.22 (1H, s), 8.25-8.4 (1H, m), 8.66 (1H, s)

APCI-MS (m/z) : 585 (M+H)⁺
 (5) 2-[5-[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] -2-(4-フルオロフェニル)-1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ビリミジニル] -N-[2-(3-メトキシカルボニル-3-オキソ-1-フェニル) プチル] -アセトアミド

IR (ヌジョール) : 3250, 1725, 1655 cm^{-1}
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.7-3.1 (2H, m), 3.63 および 3.76 (3H, 各々 s), 4.2-4.5 (2H, m), 4.85-5.1 (1H, m), 5.17 (2H, s), 5.74 (1H, d, J=5.2Hz), 7.05-7.55 (14H, m), 8.35-8.5 (1H, m), 8.8-9.0 (1H, m)

APCI-MS (m/z) : 587 (M+H)⁺

元素分析: C₃₁H₂₇FN₄O₇·1.5H₂O

計算値; C 60.68; H 4.93; N 9.13

実測値; C 60.97; H 5.02; N 8.70

【0018】(6) 2-[5-[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] -1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-2-フェニル-1-ビリミジニル] -N-[2-(3-メトキシカルボニル-3-オキソ-1-フェニル) プチル] -アセトアミド

IR (740A) : 1725, 1655, 1545, 1510 cm^{-1}
 NMR (CDCl₃, δ) : 3.0-3.35 (2H, m), 3.80 と 3.87 (3H, 各々 s), 4.1-4.55 (2H, m), 4.6-4.9 (1H, m), 5.24 (2H, s), 6.2-6.55 (1H, m), 7.0-7.55 (16H, m), 8.77 (1H, m)

16

プロード s)

APCI-MS (m/z) : 569 (M+H)⁺

(7) 2-[3-[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] -2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-1-イル] -N-[2-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル) プチル] -アセトアミド

IR (ヌジョール) : 1670, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.8-3.2 (1H, m), 3.35-3.5 (1H, m), 4.0-4.25 (1H, m), 4.4-4.7 (2H, m), 5.0-5.2 (3H, m), 7.0-7.5 (19H, m), 8.0-8.2 (1H, m), 8.4-8.5 (1H, m)

APCI-MS (m/z) : 643 (M+H)⁺

(8) 2-[3-[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] -2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-1-イル] -N-[2-(4, 4, 5, 5, 5-ペンタフルオロ-3-オキソ-1-フェニル) ベンチル] -アセトアミド

IR (ヌジョール) : 3280, 1670, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.8-3.15 (2H, m), 4.3-4.7 (2H, m), 4.8-5.2 (3H, m), 7.0-7.7 (20H, m), 8.35-8.55 (1H, m), 8.9-9.05 (1H, m)

APCI-MS (m/z) : 693 (M+H)⁺

(9) 2-[3-[(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) アミノ] -5-(2-フルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-1-イル] -N-[2-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル) プチル] -アセトアミド

IR (ヌジョール) : 3300, 1675, 1670, 1610 cm^{-1}

30 NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.26 (9H, s), 2.65 (1H, t, J=11.6Hz), 3.14 (1H, t, J=13.5Hz), 3.77-4.61 (3H, m), 5.06 (1H, t, J=8.0Hz), 6.39-8.12 (15H, m)

APCI-MS (m/z) : 627 (M+H)⁺

(10) 2-[3-[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] -5-(4-ビフェニル)-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-1-イル] -N-[2-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル) プチル] -アセトアミド

IR (KBr) : 3330, 1685, 1603 cm^{-1}

40 NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.5-2.75 (1H, m), 2.85-3.25 (1H, m), 3.9-4.25 (1H, m), 4.3-4.7 (2H, m), 5.07 (2H, s), 5.1-5.25 (1H, m), 7.05-7.8 (23H, m), 7.95-8.15 (1H, m), 8.35-8.55 (1H, m)

LD-MS (m/z) : 719 (M+H)⁺

【0019】実施例4

実施例2と同様にして、下記化合物を得た。

(1) 2-[5-アミノ-2-フェニル-1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ビリミジニル] -N-[2-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル) プチル] -アセトアミド

mp : 138-140°C

IR (CH₂Cl₂) : 3420, 3270, 1640, 1615, 1540 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆+D₂O, δ) : 2.63 (1H, d, J=12.7Hz), 3.13 (1H, d, J=12.7Hz), 4.16-4.50 (3H, m), 6.98-7.69 (11H, m), 8.19 (1H, d, J=9.5Hz)APCI-MS (m/z) : 445 (M+H)⁺

(2) 2-(5-アミノ-2-シクロヘキシル-1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ピリミジニル)-N-[2-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル)ブチル]アセトアミド

IR (ヌジョール) : 3300, 1640 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.0-1.8 (10H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 2.55-2.75 (1H, m), 3.05-3.2 (2H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.5-4.9 (4H, m), 7.1-7.4 (6H, m)APCI-MS (m/z) : 451 (M+H)⁺

(3) 2-(5-アミノ-1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-2-フェニル-1-ピリミジニル)-N-[2-(3-メトキシカルボニル-3-オキソ-1-フェニル)ブチル]アセトアミド

IR (74MHz) : 3280, 1700, 1670, 1655 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 3.0-3.35 (2H, m), 3.80 と 3.88 (3H, 各々 s), 4.0-4.35 (2H, m), 4.65-4.85 (1H, m), 7.0-7.55 (14H, m)APCI-MS (m/z) : 435 (M+H)⁺

(4) 2-(3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-1-イル)-N-[2-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル)ブチル]アセトアミド

IR (ヌジョール) : 1670, 1600 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.55-2.7 (1H, m), 3.0-3.25 (1H, m), 4.05-4.8 (4H, m), 7.0-7.6 (17H, m)APCI-MS (m/z) : 509 (M+H)⁺

(5) 2-(3-アミノ-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-1-イル)-N-[2-(4, 4, 5, 5, 5-ペンタフルオロ-3-オキソ-1-フェニル)ペンチル]アセトアミド

IR (74MHz) : 3300, 1655, 1600 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.55-3.4 (4H, m), 4.1-4.65 (3H, m), 6.95-7.7 (15H, m)APCI-MS (m/z) : 559 (M+H)⁺

(6) 2-(3-アミノ-5-シクロヘキシル-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-9-メチル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-1-イル)-N-[2-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル)ブチル]アセトアミド

IR (KBr) : 3379, 1684, 1624 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.95-2.0 (10H, m), 2.05-2.35 (4H, m), 2.75-3.15 (1H, m), 3.6-4.2 (4H, m), 4.4-4.7 (1H, m), 6.75-7.55 (11H, m)APCI-MS (m/z) : 529 (M+H)⁺

(7) 2-[3-アミノ-5-ビフェニル-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-1-イル]-N-[2-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル)ブチル]アセトアミド

IR (ヌジョール) : 3325, 3175, 1680, 1660 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.55-2.75 (1H, m), 3.0-3.25 (1H, m), 3.8-4.65 (4H, m), 6.45-8.2 (21H, m)APCI-MS (m/z) : 585 (M+H)⁺

10 【0020】実施例5

2-[5-[(ベンジルオキシカルボニル)アミノ]-2-(4-フルオロフェニル)-1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ピリミジニル]-N-[2-(3-メトキシカルボニル-3-オキソ-1-フェニル)ブチル]アセトアミド (0.25g) のテトラヒドロビラン溶液 (10mL) に、10%パラジウム炭素 (0.10g : 50% wet) を添加した。混合物を水素雰囲気下3気圧で3時間搅拌した。触媒を沪過して除いた後、溶媒を減圧下除去した。得られた残渣をクロロホルムとメタノールを展開溶媒とするクロマトグラフィーに付し、エーテル添加により固形状の2-[5-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ピリミジニル]-N-[2-(3-メトキシカルボニル-3-オキソ-1-フェニル)ブチル]アセトアミド (90mg) を得た。

IR (ヌジョール) : 3325, 1725, 1660 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.6-3.1 (2H, m), 3.62 および 3.77 (3H, 各々 s), 4.05-4.5 (2H, m), 5.0-5.25 (1H, m), 7.0-7.55 (13H, m)30 APCI-MS (m/z) : 453 (M+H)⁺元素分析 : C₂₃H₂₁FN₄O₅ · 0.5H₂O

計算値 : C 59.87; H 4.80; N 12.14

実測値 : C 59.70; H 4.90; N 11.87

【0021】実施例6

2-[3-[(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-5-(2-フルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-1-イル]-N-[2-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル)ブチル]アセトアミド

40 (156mg) の酢酸エチル溶液に、酢酸エチル中の4N塩化水素を室温下加えた。反応混合物を室温下3時間搅拌し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で反応を停止させた後、酢酸エチルとテトラヒドロフラン (4:1) 混合液で抽出した。有機溶媒層を水および食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルとn-ヘキサンの混合液でこねることにより、白色固体の2-[3-アミノ-5-(2-フルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-1-イル]

50 -N-[2-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソ

19

—1-フェニル) ブチル] アセトアミド (120mg) を得た。

IR (ヌジョール) : 3316(ブロード), 1681, 1604 cm^{-1}
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.50-2.75 (1H, m), 3.0-3.25 (1H, m), 3.50-3.90 (1H, m), 4.10-4.80 (3H, m), 6.30-8.20 (14H, m)

APCI-MS (m/z) : 527 (M+H)⁺

【0022】実施例7

2-[3-[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] -5-シクロヘキシル-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-9-メチル-1H-1, 4-ベンゾジアゼビン-1-イル] -N-[2-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-1-フェニル) プチル] アセトアミド (0.33 g) のトルエン-ジメチルスルホキシド (1:1, 5m1) 溶液に、1-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.95 g) およびジクロロ酢酸 (0.16 m1) を0°Cで順次加えた。反応混合物を室温下で2.5時間攪拌した後、1N 塩酸 (22m1) を用いて反応を停止させ、酢酸エチルを用いて抽出した。有機溶媒層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および食塩水により順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣を、酢酸エチル-n-ヘキサン (1:3) 混合液を溶出液とするシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、精製し、無色無定形の2-[3-[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] -5-シクロヘキシル-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-9-メチル-1H-1, 4-ベンゾジアゼビン-1-イル] -N-[2-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソ-1-フェニル) プチル] アセトアミド

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.95–1.9 (10H, **m**), 2.05–2.4 (4H, **m**), 3.0–3.15 (2H, **m**), 3.6–4.2 (2H, **m**), 4.75–5.15 (2H, **m**), 6.8–8.15 (15H, **m**)

APCI-MS (m/z) : 663 (M+H)⁺

[0023]

【発明の効果】この化合物(1)および医薬として許容されるその塩は、キマーゼ、より詳しくはヒトのキマーゼ、さらに詳しくはヒトの心臓キマーゼの阻害活性などの薬理活性を有している。したがって、この化合物

(I) および医薬として許容されるその塩は、キマーゼ阻害剤またはアンジオテンシンⅠ阻害剤として有用である。それらは、心不全（たとえば慢性心不全など）、高血圧、動脈硬化、末梢循環障害、糖尿病性腎不全、非糖尿病性腎不全、鬱血性心不全、心臓肥大、慢性心不全における心筋肥大、心筋梗塞、血管肥大（すなわち血管平滑筋細胞の増殖）、血管狭窄などの心臓および／または循環障害の治療または予防に有用である。上記の疾患の中で、特にアンジオテンシンⅠを起因とする疾患に対して好適である。特に、この発明の化合物(I)は、経皮経管血管形成術（たとえば経皮経管冠動脈形成術

- 10

20 mMトリス塩酸緩衝液 (pH 7.4) 中で、ポリトロン、次いでテフロンホモジナイザーを用いて、刻んだ心臓組織のホモジネーションにより、粗製イヌ心臓膜を調製した。心臓膜を40,000×gで30分間遠心分離して沈降させた。上清を捨て、上記のホモジネーション手順を二回繰り返した。次いで心臓膜を、1% (V/V) トリトンX-100および10 mM KC1を含有する40 mLの20 mMトリス塩酸緩衝液 (pH 7.4) に懸濁し、ホモジナイズし、1時間インキュベートした。遠心分離後、上清を捨てた。ペレットを、1% トリトンX-100および0.5 M KC1を含有する40 mLの20 mMトリス塩酸緩衝液 (pH 8.0) に懸濁し、上記のようにホモジナイズし、インキュベートし、遠心分離した。最後に、ペレットを、1% トリトンX-100および2 M KC1を含有する40 mLの20 mMトリス塩酸緩衝液 (pH 8.0) に再懸濁し、ホモジナイズし、インキュベートし、遠心分離した。

上清をフルガムカラム (2.6 x 90 cm セクション) に加え、2M KC 1 を含有する 20 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 8.0) で前もって平衡化し、同一緩衝液を用いて 60 ml/h の流量で溶離した。活性画分を貯留し、限外汎過装置 (東洋沪紙、日本) 中に 10-kDa 限界膜 (YM-10、アミコン、ダンバーズ、マサチューセッツ) を用いる限外汎過により 20 ml に濃縮した。次いで、これらの濃縮画分を同一ゲル沪過カラムに加え、溶離した。活性画分を貯留し、50 μl の溶液が 37°C にて 20 分間で約 40% の添加アンジオテンシン I (Ang I) をアンジオテンシン II (Ang II) に変換する容積に濃縮した。

【0024】(2) 試験化合物の阻害活性の測定

試験化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、最終濃度 10^{-8} Mないし 10^{-5} Mで用いた。2 μ l の試験溶液を、50 μ l の酵素溶液と、1 mM EDTA および 20 μ Mアプロチニンを含有する 123 μ l の 20 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 8.0) との混合物に加えた。混合物を 37°C で 30 分間インキュベートした。次いで、0, 0.01% トリトン X-100 および 0.

50 5M KClを含有する20mMトリス塩酸緩衝液 (pH 7.4)

21

H8. 0)に溶解した25μlの200μM Ang I (ペプチド研究所、大阪、日本)を、上記の混合物に加え、反応混合物を37°Cで20分間インキュベートした。50μlの10%酢酸を加えて酵素反応を停止した。この変成酵素混合物を1,500×gで5分間遠心分離し、50μlの上清を、20mM KH₂PO₄中の15%CH₃CNで前もって平衡化したC₁₈逆相HPLCカラム (YMCパックA-302、YMC、京都、日本)に加えた。カラムを、流量1ml/minで20mM KH₂PO₄中の25%CH₃CNで展開し、Ang 10 IおよびAng IIに対応するピークを観察した。さらに、純粹合成ペプチド (ペプチド研究所、大阪、日本)を用いて、Ang IおよびAng IIの溶離位置を得た。試験化合物の阻害活性を、下記の式に従ってAng IIに対応するピーク高さから計算した。

$$\text{阻害活性 (\%)} = (1 - H/H_0) \times 100$$

H₀ : 試験化合物が無い場合のピーク高さ、H : 試験化合物がある場合のピーク高さ
化合物のIC₅₀値をコンピューター分析を用いて阻害活

22

性から計算した。

【0025】(3) 結果

【表1】

試験化合物 (実施例No.)	IC ₅₀ (M)
1	<1.0 × 10 ⁻⁵
2	<1.0 × 10 ⁻⁵
4-(1)	<1.0 × 10 ⁻⁵
4-(3)	<1.0 × 10 ⁻⁵
4-(4)	<1.0 × 10 ⁻⁵

上記の結果は、この発明の化合物が、キマーゼの活性を阻害することにより、アンジオテンシンIIの生成に対する強力な抑制活性を有することを示している。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

C 07 D 213/76
243/14

識別記号

府内整理番号

F I

C 07 D 213/76
243/14

技術表示箇所